

引用本文:刘飞,赵文英,陈小雪.甲磺酸阿帕替尼治疗晚期恶性肿瘤45例[J].安徽医药,2021,25(3):593-595.
DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.040.



◇ 药物与临床 ◇

甲磺酸阿帕替尼治疗晚期恶性肿瘤45例

刘飞¹,赵文英²,陈小雪¹

作者单位:¹池州市第二人民医院肿瘤内科,安徽 池州 247000;

²皖南医学院附属弋矶山医院肿瘤内科,安徽 芜湖 241000

基金项目:安徽省自然科学基金(1708085MH202)

摘要: **目的** 探讨在晚期恶性肿瘤病人中应用甲磺酸阿帕替尼的疗效及安全性。**方法** 选择2017年8月1日至2019年7月31日池州市第二人民医院接受单药甲磺酸阿帕替尼靶向治疗或联合化疗方案的51例晚期恶性肿瘤病人进行回顾性分析,对近期疗效及生存状况进行评估,并观察不良反应的发生情况。**结果** 45例病人可评估疗效,无完全缓解(CR)病例,部分缓解(PR)12例,稳定(SD)15例和进展(PD)18例,客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为26.67%和60.00%,中位无进展生存(PFS)4个月,中位总生存(OS)7个月;不良反应有高血压(44.44%)、蛋白尿(31.11%)、手足综合征(26.67%)、胆红素升高(22.22%)、转氨酶升高(20.00%)及胃肠道反应(11.11%)等,大多为1~2级,严重不良反应发生率低。**结论** 针对晚期恶性肿瘤应用阿帕替尼靶向治疗具有一定的疗效,病人能够耐受,安全性高。

关键词: 甲磺酸阿帕替尼; 肿瘤; 分子靶向治疗; 疗效; 安全性

Treatment of 45 patients with advanced malignant tumors with apatinib mesylate

LIU Fei¹, ZHAO Wenying², CHEN Xiaoxue¹

Author Affiliations:¹Department of Oncology, Chizhou Second People's Hospital, Chizhou, Anhui, 247000, China;

²Department of Oncology, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241000, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of apatinib mesylate in patients with advanced malignant tumors. **Methods** 51 patients with advanced malignant tumors were selected for retrospective analysis from August 1, 2017 to July 31, 2019 in Chizhou Second People's Hospital. They were treated with single drug apatinib mesylate, or combined chemotherapy. The short-term efficacy and survival status were evaluated, and the occurrence of adverse reactions was observed. **Results** 45 patients were evaluated for the curative effect. There were no CR cases, 12 PR cases, 15 SD cases and 18 PD cases. ORR and DCR were 26.67% and 60.0% respectively. The median PFS was 4 months and the median OS was 7 months. Adverse reactions included hypertension(44.44%), proteinuria(31.11%), hand-foot syndrome(26.67%), bilirubin elevation(22.22%), transaminase elevation(20.00%), and gastrointestinal reactions(11.11%), etc. Most of them were 1-2 levels, and the incidence of severe adverse reactions was low. **Conclusion** Apatinib mesylate is effective and safe in the treatment of advanced malignant tumors. The patient can tolerate.

Key words: Apatinib mesylate; Neoplasms; Molecular targeted therapy; Efficacy; Safety

甲磺酸阿帕替尼于2014年10月被我国国家食品药品监督管理局(CFDA)批准用于三线及以上治疗进展或复发的晚期胃腺癌以及胃-食管结合部腺癌^[1]。同时也有研究证实,甲磺酸阿帕替尼在其他如肺癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤治疗中均显示一定疗效^[2-6]。本研究回顾性分析51例接受甲磺酸阿帕替尼治疗的晚期恶性肿瘤病人资料,评价甲磺酸阿帕替尼的疗效和安全性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2017年8月1日至2019年7月31日期间池州市第二人民医院肿瘤科收治的接

受甲磺酸阿帕替尼治疗的51例晚期恶性肿瘤病人作为研究对象,男性36例,女性15例;年龄范围为41~82岁;肿瘤类型包括胃癌22例、食管癌8例、肺癌6例、肝癌6例、卵巢癌3例、大肠癌2例、乳腺癌1例、脑胶质瘤1例、软组织肉瘤1例及腹膜恶性肿瘤1例等。纳入标准:病人恶性肿瘤诊断均明确;有CT或MRI客观影像学检查可测量病灶;临床分期均为Ⅳ期;依据美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分≤3分;血、尿常规及凝血、肝肾功能正常;预计生存期>2个月。排除标准:存在出血可能的病人,包括咯血、呕血、便血等;高血压控制不理想的病人;拒绝接受治疗或其他不可控因素的病人。本研

究当中使用的甲磺酸阿帕替尼非适应证用药恶性肿瘤类型满足前期临床研究支持,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,并向病人近亲属讲述了用药过程中可能出现的并发症和风险,满足病人自愿原则,并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 甲磺酸阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 H20140103 规格 250 mg×10 片/盒),每次 500 mg,1 次/日,餐后 30 min 口服。治疗过程中如果病人出现不良反应且无法耐受时,可将药量减至 250 mg 或停药;42 例病人采用单药甲磺酸阿帕替尼靶向治疗,其余采用联合化疗方案。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价 在用药 2 个月以后通过病灶影像学对近期治疗效果进行评估。按照实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST 1.1)进行评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),其中客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数。

1.3.2 随访 通过门诊、住院或电话方式随访,随访截止日期为 2019 年 9 月 30 日。中位无进展生存(PFS)时间定义为从服用甲磺酸阿帕替尼至疾病进展或死亡或末次随访时间。中位总生存(OS)时间是指从服用甲磺酸阿帕替尼开始至死亡或末次随访时间。

1.3.3 不良反应评价 根据美国国立癌症研究院常见不良事件评价标准 4.0 版(NCI-CTCAE 4.0)评价不良反应,分为 0~4 级。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,应用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,log-rank 法进行 χ^2 检验。 $P<0.05$,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

2.1.1 近期疗效 51 例病人中 6 例因药物副作用、经济困难或死亡等原因未服满 1 个月自行停药,无法评估疗效,故 45 例可评估疗效。其中,无 CR 病例,获 PR 12 例(26.67%),SD 15 例(33.33%)和 PD 18 例(40.00%),ORR 和 DCR 分别为 26.67% 和 60.00%。

2.1.2 远期疗效 至随访截止时间,45 例病人的随访时间为 2~23 个月,中位随访 7 个月。中位 PFS 4 个月(95%CI: 2.46~5.55 个月),中位 OS 7 个月(95%CI: 3.41~10.59 个月)。服用甲磺酸阿帕替尼持续≥6 个月者中位 PFS 为 7 个月,服药不足 6 个月者中位 PFS 为 4 个月,差异有统计学意义($\chi^2=6.244$, $P=0.012$)。

2.2 不良反应 可评估 45 例晚期恶性肿瘤病人采用甲磺酸阿帕替尼进行治疗后,有 9 例病人因药物

不良反应重,将剂量由 500 mg/d 减至 250 mg/d。常见不良反应包括高血压(44.44%)、蛋白尿(31.11%)、手足综合征(26.67%)、胆红素升高(22.22%)、转氨酶升高(20.00%)及胃肠道反应(11.11%),表现为头痛、水肿、肢端感觉异常及红斑、纳差、腹泻等。不良反应大多为 1~2 级,3~4 级不良反应发生率低,通过调整剂量或对症处理均能有效控制。见表 1。

表 1 甲磺酸阿帕替尼治疗后发生不良反应分级及发生率

不良反应	例数	不良反应分级/例				发生率/%
		1 级	2 级	3 级	4 级	
高血压	20	10	7	2	1	44.44
蛋白尿	14	8	4	2	0	31.11
手足综合征	12	7	4	1	0	26.67
胆红素升高	10	4	5	1	0	22.22
转氨酶升高	9	6	3	0	0	20.00
胃肠道反应	5	3	2	0	0	11.11

3 讨论

随着分子生物学技术的发展,研究表明血管生成与肿瘤生长、转移密切相关^[7]。肿瘤血管的生成过程中受到多种血管生成因子的调节,其中血管内皮生长因子(VEGF)和血管内皮生长因子受体 2(VEGFR-2)是肿瘤血管生成的关键调控因子,其介导的信号转导通路是肿瘤血管生成的重要途径,在多种恶性肿瘤中都有过表达现象。

甲磺酸阿帕替尼是一种小分子抗血管生存靶向药物,其作用机制是能够竞争性结合受体细胞内酪氨酸激酶 ATP 结合位点,通过与 VEGFR-2 结合,抑制和阻断 VEGF/VEGFR-2 的结合,使下游信号通路传导受阻,抑制 VEGF 刺激内皮细胞增殖和迁移的作用,从而发挥抗肿瘤效应^[8]。有研究认为甲磺酸阿帕替尼通过结合 VEGFR-2 有力抑制 Ret、c-Kit 和 c-Src 等激酶的活性,并抑制 VEGFR-2、c-Kit 和血小板衍生生长因子受体(PDGFR)- β 2 的细胞磷酸化,从而发挥抗肿瘤效果^[9]。也有研究认为甲磺酸阿帕替尼能够逆转化疗药物的耐药性,直接抑制 ATP 结合盒转运蛋白亚家族 B1(ABCB1)和 G2(ABCG2)的功能,逆转 ABCB1 与 ABCG2 介导的多重耐药性(MDR),导致细胞内化疗药的浓度显著升高,从而间接发挥抗肿瘤作用^[10]。

众多临床研究证实甲磺酸阿帕替尼单药或联合化疗在晚期胃癌治疗中有较好的近期疗效^[11-14],同时也有一些研究超适应证尝试应用甲磺酸阿帕替尼治疗其他类型晚期恶性肿瘤,也取得了一定疗效。曹军丽等^[15]通过对比阿帕替尼联合替吉奥胶囊组与单药替吉奥胶囊组治疗晚期无敏感基因突变或基因状态不明的非小细胞肺癌,观察组均较对

照组在 ORR、DCR、PFS 及 OS 上有明显优势。朱泽民等^[16]纳入 8 篇文献共 486 例病人进行 Meta 分析, 比较阿帕替尼联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)与单独 TACE 治疗中晚期肝癌, 结果显示阿帕替尼组无论是近期疗效或远期疗效均较对照组明显改善。有研究应用甲磺酸阿帕替尼联合 DP 方案(多西他赛注射液+顺铂注射液)治疗晚期卵巢癌, 与单纯 DP 方案化疗相比甲磺酸阿帕替尼组总有效率为 92.31%, 对照组为 74.36%, 差异有统计学意义; 在缓解癌因性疼痛和疲乏状况、改善病人生存质量、降低血清肿瘤标志物水平方面也有一定优势^[17]。宋永波等^[18]对 20 例晚期乳腺癌病人使用阿帕替尼口服治疗, 与 24 例行姑息对症支持治疗相比, 阿帕替尼组无论是 ORR、DCR、PFS 或 OS 均优于姑息治疗组。本研究囊括了多种类型晚期恶性肿瘤, 尽管无 CR 病例, 但有 12 例病人获得 PR(26.67%), SD 15 例(33.33%), ORR 和 DCR 分别为 26.67% 和 60.00%。45 例可评价病人随访后进一步分析, 中位 PFS 4 个月(95%CI: 2.46~5.55 个月), 中位 OS 7 个月(95%CI: 3.41~10.59 个月)。其中, 服用甲磺酸阿帕替尼持续 6 个月或以上者中位 PFS 为 7 个月, 而服药不足 6 个月者中位 PFS 为 4 个月, 差异有统计学意义($P<0.05$)。研究表明甲磺酸阿帕替尼治疗晚期恶性肿瘤有较好的近期疗效, 并能够延长病人的 PFS 或 OS。

甲磺酸阿帕替尼的不良反应包括血液学毒性和非血液学毒性。血液学毒性一般都表现为轻度, 3 级及以上不良反应罕见, 主要见于血小板和白细胞的减少。非血液学毒性中 3、4 级药物不良反应最常见于高血压、蛋白尿、手足综合征等^[19]。本研究常见不良反应主要有高血压(20/45)、蛋白尿(14/45)、手足综合征(12/45)、胆红素升高(10/45)、转氨酶升高(9/45)及胃肠道反应(5/45), 不良反应大多数为 1~2 级, 3~4 级少见, 通过调整剂量或对症处理所有不良反应均能有效控制。

甲磺酸阿帕替尼自成功上市以来, 除了被应用于三线及以上治疗进展或复发的晚期胃腺癌以及胃-食管结合部腺癌, 还被应用于其他实体肿瘤的 II/III 临床研究, 显示出广谱抗肿瘤活性, 取得了较好的治疗效果, 药物不良反应轻, 安全可控。

参考文献

[1] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临

床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.

- [2] 黄海, 毕锋. 阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的临床应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(1): 45-48.
- [3] 王海莉, 巩天晓, 周士霞, 等. 甲磺酸阿帕替尼三线治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效及安全性分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(5): 567-572.
- [4] 徐敏, 吴建红, 李霞. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌的近期疗效及总生存期[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(5): 708-711.
- [5] 律慧敏, 张梦玮, 牛李敏, 等. 甲磺酸阿帕替尼单药治疗多药耐药晚期乳腺癌临床观察[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(16): 1246-1249.
- [6] 赖章超, 梁仁佩, 吴清木, 等. 甲磺酸阿帕替尼对二线治疗失败的晚期卵巢癌的近期疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(4): 309-312.
- [7] FONTANELLA C, ONGARO E, BOLZONELL S, et al. Clinical advances in the development of novel VEGFR2 inhibitors [J]. Ann Transl Med, 2014, 2(12): 123.
- [8] 王雅捷, 胡毅. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期恶性肿瘤的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(6): 542-545, 封3.
- [9] PENG Y, CUI H, LIU Z, et al. Apatinib to combat EGFR-TKI resistance in an advanced non-small cell lung cancer patient with unknown EGFR status: a case report [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 2289-2295.
- [10] 王茂勋, 关露露, 陈小兵. 阿帕替尼治疗恶性肿瘤的现状和进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(4): 281-285.
- [11] 高世乐, 芦东徽, 刘美琴, 等. 阿帕替尼与多西他赛联合顺铂化疗对晚期胃癌的近期疗效及毒副反应[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(11): 1131-1134.
- [12] 蔡红许, 宋竹翠, 王大庆, 等. 阿帕替尼联合替吉奥治疗老年晚期胃癌疗效分析[J]. 河北医药, 2018, 40(24): 3805-3807.
- [13] 黄俊婷. 阿帕替尼联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2018, 31(5): 416-418.
- [14] 韩婷婷, 石明伟, 王凡, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(4): 557-559.
- [15] 曹军丽, 王欣, 郑磊, 等. 阿帕替尼联合替吉奥胶囊一线治疗晚期非小细胞肺癌的效果观察[J]. 中国综合临床, 2019, 35(3): 221-226.
- [16] 朱泽民, 谢智钦, 赵志坚, 等. 阿帕替尼联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(7): 798-808.
- [17] 汪小英, 屈芳. 阿帕替尼联合 DP 方案治疗晚期卵巢癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 2132-2136.
- [18] 宋永波, 赵璐, 杜小明, 等. 阿帕替尼治疗晚期乳腺癌 20 例[J]. 安徽医药, 2019, 23(8): 1670-1673.
- [19] 时佳琪, 刘超, 张艳桥, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗恶性肿瘤的临床不良反应分析[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(4): 191-195.

(收稿日期: 2019-10-30, 修回日期: 2019-12-09)